

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-258074
 (43)Date of publication of application : 09.10.1995

(51)Int.Cl. A61K 31/11
 A61K 31/12
 A61K 31/165
 A61K 31/19
 A61K 31/215
 A61K 31/70
 // C07H 15/20

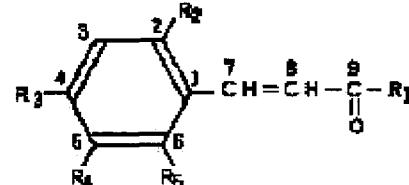
(21)Application number : 06-080828 (71)Applicant : SANWA SHIYOUYAKU KK
 (22)Date of filing : 15.03.1994 (72)Inventor : MURAYAMA MITSUO

(54) NOVEL MEDICINE USEFUL FOR PROMOTING BLOOD CIRCULATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medicine for treating various diseases caused by bad blood circulation, showing strongly promoting action on blood circulation, comprising a compound having a cinnamoyl type chemical structure as an active ingredient.

CONSTITUTION: A compound of the formula (R1 is H, OH, an acyloxy, an aryl, an alkyl or an amino; R2 and R5 each is H, OH or a halogen; R3 is H, OH, an acyloxy or β -D-glucopyranosyloxy; R4 is H, OH, an alkyloxy or an acyloxy) as an active ingredient is used as it is or a proper base is diluted with the compound and used. An arbitrary component generally useful for a cosmetic, a medicine, etc., which is used as the base for a medicine to be utilized for promoting blood circulation is properly mixed with the compound and can be pharmaceutically manufactured into an ointment, a plaster, a cataplasm, a toilet motion, a cream, etc. An external preparation is mixed with 0.01–10% of the compound of the formula. A dose is 1–1,000mg/day/adult in the case of oral administration and administration through the rectum.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.03.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3782121

[Date of registration] 17.03.2006

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-258074

(43) 公開日 平成7年(1995)10月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/11	ABN	9454-4C		
31/12		9454-4C		
31/165		9454-4C		
31/19		9454-4C		
31/215		9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 書面 (全24頁) 最終頁に続く

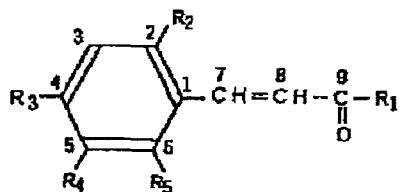
(21) 出願番号	特願平6-80828	(71) 出願人	000177519 三和生薬株式会社 栃木県宇都宮市平出工業団地6番地1
(22) 出願日	平成6年(1994)3月15日	(72) 発明者	村山 光雄 栃木県宇都宮市大寛2丁目1-26

(74) 代理人 弁理士 川上 宣男

(54) 【発明の名称】 新規な血行促進のために使用する医薬

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記式(I)で表わされる化合物を有効成分として含有する血行促進のために使用する医薬。



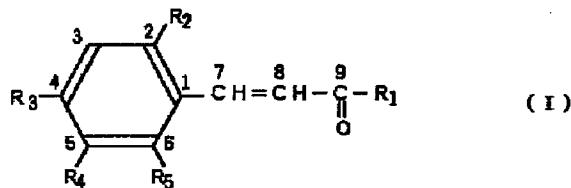
[式中、R₁は水素、水酸基、アルキルオキシ、アリール、アルキル又は置換されてもよいアミノ基、R₂及びR₅は水素、水酸基又はハロゲン、R₃は水素、水酸基、アシルオキシ又はβ-D-グルコピラノシリルオキシ、R₄は水素、水酸基、アルキルオキシ又はアシルオキシを示す]

【効果】 上記の化合物は有意な強い血行促進作用を示し、血行不良による各種疾患の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式 (I)

【化1】

〔式中、R₁は、

- (i) 水素原子であるか、又は、
- (i i) 水酸基であるか、又は、
- (i i i) 炭素数1～3のアルキルオキシであるか、又は、
- (i v) アリール又は炭素数1～5のアルキル
- (v) 炭素数1～6の鎖状もしくは環状のアルキルを置換基として有し、又は有しないアミノであり、R₂及びR₅は、それぞれ、
- (i) 水素原子であるか、又は、
- (i i) 水酸基であるか、又は、
- (i i i) ハロゲンであり、R₃は、
- (i) 水素原子であるか、又は、
- (i i) 水酸基であるか、又は、
- (i i i) 脂肪族又は芳香族のアシルオキシであるか、又は、
- (i v) 炭素数1～5のアルキルオキシであるか、又は、
- (v) β -D-グルコピラノシルオキシであり、R₄は、
- (i) 水素原子であるか、又は、
- (i i) 水酸基であるか、又は、
- (i i i) 炭素数1～5のアルキルオキシであるか、又は、
- (i v) 脂肪族又は芳香族のアシルオキシである。

但し、式中、

- 1) 7位及び8位の炭素原子に結合する水素原子の配位はシス又はトランスであり、
- 2) R₂又はR₅が水酸基である場合は、その水酸基の酸素原子は9位カルボニル炭素原子と共にラクトンを形成してもよい。」で表わされるシンナモイル型化学構造を有する化合物を有効成分として含有することを特徴とする血行促進のために使用する医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】本発明は、前記一般式 (I) で表わされるシンナモイル型化学構造を有する化合物を有効成分として含有する血行促進のために使用する医薬に関するものである。

【0002】

【背景技術】血行不良は人体において、末梢臓器及び組

織の機能低下、機能不全、壞死化の原因ともなり、又、四肢の冷え、疼痛、頭髪の成育ならびに皮膚のうるおいの低下などをもたらすものであり、中枢神経系においては記憶力や思考力の低下等の原因ともなるものである。血行不良を起すその原因としては、慢性心不全による血液のうつ血、動脈硬化による血管内腔の硬化、狭窄、血栓の形成、内因性又は外因性の交感神経興奮に基づく血管の収縮等があげられている。種々の原因に基づく、血行不良の状態を緩解するために血行促進剤は有用な役割

10 を果す。

【0003】本発明者は、先に、トリカブトの根より得られる非アコニチン型アルカロイド成分を含有する画分に顕著な血行促進作用のあることを見出した(特開平5-286862号)。その後、トリカブトの根を加熱処理して毒性を減らした加工品に含有されている非アコニチン型アルカロイド成分より一物質を単離し、その化学構造を決定した。さらに、その化学構造に基づき種々誘導体を合成して検討を重ねた結果、前記の一般式

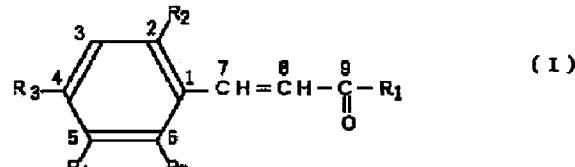
(I) で表わされるシンナモイル型化学構造を有する化

20 合物が血行促進作用を有することを見出した。本発明は、かかる見知に基づくものである。

【0004】

【発明の開示】本発明は一般式 (I)

【化2】



30 〔式中、R₁は、(i) 水素原子であるか、又は、(i i) 水酸基であるか、又は、(i i i) 炭素数1～3のアルキルオキシであるか、又は、(i v) アリール又は炭素数1～5のアルキル

(v) 炭素数1～6の鎖状もしくは環状のアルキルを置換基として有し、又は有しないアミノであり、

【0005】R₂及びR₅は、それぞれ、(i) 水素原子であるか、又は、(i i) 水酸基であるか、又は、(i i i) ハロゲンであり、

【0006】R₃は、(i) 水素原子であるか、又は、(i i) 水酸基であるか、又は、(i i i) 脂肪族又は芳香族のアシルオキシであるか、又は、(i v) 炭素数1～5のアルキルオキシであるか、又は、(v) β -D-グルコピラノシルオキシであり、

【0007】R₄は、(i) 水素原子であるか、又は、(i i) 水酸基であるか、又は、(i i i) 炭素数1～5のアルキルオキシであるか、又は、(i v) 脂肪族又は芳香族のアシルオキシである。

【0008】但し、式中、

1) 7位及び8位の炭素原子に結合する水素原子の配位はシス又はトランスであり、

2) R_2 又は R_5 が水酸基である場合は、その水酸基の酸素原子は 9 位カルボニル炭素原子と共にラクトンを形成してもよい。】で表わされるシンナモイル型化学構造を有する化合物を有効成分として含有することを特徴とする血行促進のために使用する医薬を提供するものである。

【0009】一般式 (I) で表わされる化合物は、相当する置換基を有するベンズアルデヒド型化合物と下記式 (II) で表わされる化合物の縮合反応を行うことにより得ることができる。この縮合反応では、触媒として弱塩基、例えば溶融酢酸カリウムあるいは溶融酢酸ナトリウム等を用い、適当な温度条件下で行うことができる。例えば、相当する置換基を有するベンズアルデヒド型化合物を無水酢酸に溶解し、これに触媒として溶融酢酸カリウムを加え、加熱することにより、相当する置換基を有するシンナモイル型化学構造を有する化合物を得ることができる。

【0010】前記の相当する置換基を有するベンズアルデヒド型化合物は、市販品を用いることができる他、ベンズアルデヒドの p -一位、 m -一位あるいは o -一位に水酸基を有する市販のベンズアルデヒド型化合物を出発物質として、通常化学反応で用いられるアルキル化反応、アシル化反応、グルコシル化反応等を行うことにより得ることができる。

【0011】又、一般式 (I) で表わされる化合物は、前述の縮合反応で得られるシンナモイル型化学構造を有する化合物を出発物質として、あるいは市販のケイヒ酸、 p -クマル酸又は o -クマル酸及びそれらの誘導体を出発物質として、通常化学反応で用いられるアルキル化反応、アシル化反応、グルコシル化反応、エステル化反応又はアミド化反応を行うことにより得ることができる。

【0012】一般式 (II)

【化3】



〔式中、R は、水素原子又はアルキル又はアリール又はアルコキシ又はアリールオキシ又はアシルオキシである〕

【0013】前記のアルキル化反応は、相当する化合物、例えば p -クマル酸あるいは m -ヒドロキシベンズアルデヒドを適当な溶媒、例えばテトラヒドロフランに溶解し、適当な温度、例えば -60°C にて、 n -ブチルリチウムを加えた後、ハロゲン化アルキル、例えばヨウ化エチルを加え搅拌することにより行うことができる。

【0014】前記のアシル化反応は、相当する化合物、例えば p -クマル酸あるいは m -ヒドロキシベンズアルデヒドを適当な溶媒、例えばピリジンに溶解し、アシル化剤、例えば酸塩化物あるいは酸無水物を加え、適当な

温度、例えば室温にて搅拌することにより行うことができる。

【0015】前記のグルコシル化反応は、相当する化合物、例えば p -クマル酸を適当な溶媒、例えばメタノールに溶解し、ジアゾメタン／エーテル溶液を加え、カルボン酸をメチルエステルとした後、このものを適当な溶媒、例えばジクロロメタンに溶解し、これにグルコース誘導体、例えば $2, 3, 4, 6-0$ -テトラベンゾイルジフェニルfosforylグルコシドを加え、さらに触

10 媒として、例えばテトラメチルウレア及びトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを加え、適当な温度、例えば室温にて搅拌し、得られた化合物をメタノールに溶解した後、これにアルカリ、例えば 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、加熱還流することにより行うことができる。

【0016】前記のエステル化反応の中で、カルボン酸のエステル化反応は、硫酸等を用いた酸性条件下にて、相当する化合物、例えばケイヒ酸に任意のアルコールを加え、搅拌することにより行うことができる。又、相当

20 する化合物、例えば p -クマル酸を塩化チオニル、三塩化リソリウムあるいは五塩化リソリウム等の塩化物と反応させ、構造式中のカルボン酸を酸塩化物とした後、任意のアルコールを加え、搅拌することによりエステル化反応を行うことができる。又、相当する化合物に適当なアルカリ、例えば水酸化ナトリウムを加え、カルボン酸を塩とした後、このものにハロゲン化アルキルを加え、搅拌することにより、カルボン酸のエステル化反応を行うことができる。

【0017】前記のエステル化反応の中で、水酸基のエ30 斯テル化反応は、前述のアシル化反応と同様の操作で行うことができる。

【0018】前記のアミド化反応は、相当する化合物、例えば p -クマル酸を適当な溶媒、例えば無水エーテルに溶解し、塩化チオニルを加え搅拌し、構造式中のカルボン酸を酸塩化物とした後、このものを適当な溶媒中、例えばクロロホルム中にて、任意のアミン化合物、例えばアンモニア水、メチルアミンあるいはジメチルアミン等を加え、適当な温度条件下にて搅拌することにより行うことができる。

40 【0019】又、前記一般式 (I) で表わされるシンナモイル型化学構造を有する化合物は、前述の有機合成による手法の他、トリカブト属植物の塊根を加熱処理して毒性を減らした加工ブシ、炮附子あるいは修治附子から分離・精製し、単離することができる。例えば、加工ブシ末 (三和生薬製) の 50% エタノールエキスを、ポリアミドカラム及びシリカゲルカラムを用いて、分離・精製することにより、 p -グルコピラノシルオキシケイヒ酸を得ることができる。さらに、この分離・精製過程の分画エキスは、一般式 (I) で表わされる化合物を高濃度で含むものである。このものは、本発明の血行促進剤

の有効成分として用いることができる。

【0020】前記の式(I)で表わされるシンナモイル型化学構造を有する化合物は、本発明に係る血行促進のために使用する医薬の有効成分として、原体のまま、あるいは適當な基剤を使用して、その基剤に対し希釈して使用することができる。又、トリカブトの根を加熱処理して毒性を減らした加工ブシ、炮附子あるいは修治附子から得られる画分で、上記式(I)の構造を有する化合物を含むものを有効成分として用いることができる。この血行促進のために使用する医薬の基剤としては、化粧品、医薬品等の業界で通常用いられる任意所要の担体、乳化剤、懸濁化剤、芳香剤等の添加剤が用いられ、慣用の方法で製剤化する。

【0021】局所適用のための製剤としては、軟膏剤用組成物あるいは硬膏剤用組成物あるいはハップ剤用組成物あるいは化粧水あるいはクリーム等の形で提供され、当該技術分野において周知の製剤用担体、例えばワセリン、パラフィン、加水ラノリン、プラスチベース、カオリン、ベントナイト、タルク、ケイ酸アルミニウム、プロピレングリコール、ソルビトール、親水ワセリン、マクロゴール類、ロウ、樹脂、精製ラノリン、ゴム、グリセリン、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、ミツロウ、カカオ脂、カルナバロウ、ステアリルアルコール、オリブ油、ヒマシ油、エタノール、オレイン酸、セチルアルコール、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース等を含有していくてもよい。

【0022】これ等外用剤に含有させる前記の式(I)の化合物の含量は約0.01~10%、好ましくは0.05~5%である。

【0023】又、経口投与用の錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤あるいは直腸内投与用製剤であっても良い。この場合の臨床投与量は、前記の式(I)の化合物として、成人1~1000mg/日、好ましくは、10~800mg/日が考えられる。

【0024】経口投与用の錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等は慣用の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、とうもろこしでんぶん、ばれいしょでんぶん、砂糖、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等を含有していくてもよい。錠剤は周知の方法でコーティングしてもよい。経口用液体製剤は水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤、その他であってもよい。

【0025】直腸内投与のための製剤としては、坐剤用組成物の形で提供され、当該技術分野において周知の製剤用担体、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、ココナット油等を含有していくてもよい。

【0026】注射用製剤では、懸濁化剤、安定剤又は分散剤のような各種の処方剤を含有していくてもよく、滅菌

蒸留水、精油、例えばピーナッツ油、とうもろこし油あるいは非水溶媒、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等を含有していくてもよい。

【0027】以下に、本発明に用いる前記の式(I)の化合物の製造実施例、薬理作用試験、安全性試験及び処方例について述べる。尚、以下の表中の化合物No.とその化合物名の対照表を表1に示す。

【0028】

【実施例】

10 [実施例1] 加工ブシ1kgに50%エタノール5lを加えて30分間加熱還流抽出し、冷後ろ過する。ろ液を減圧下濃縮乾固し、抽出エキス300gを得る。これを水300mlに懸濁し、ポリアミド(300g)を充填したカラムに付す。カラムを水3lにて洗浄後、40%エタノール2lにて溶出する。この溶出液を減圧下濃縮乾固し、残留物(9.0g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(500g)に付し、クロロホルム/メタノール/水混液(60:35:4)2.5lにて洗浄後、クロロホルム/メタノール/水混液(60:35:7)にて溶出する。溶出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(分離液:クロロホルム/メタノール/水=6:4:1)により繰り返し精製し、p-β-D-グルコピラノシルオキシケイヒ酸20mgを得る。

【0029】[実施例2] グルコース2gにピリジン10ml及び塩化ベンゾイル10gを加え、室温にて1時間攪拌する。反応液中の析出物を分取し、メタノールから再結晶し、ヘキサーO-ベンゾイルグルコシド6.4gを得る。ヘキサーO-ベンゾイルグルコシド6.4gを無水ベンゼン40mlに溶解し、これにチオフェノール1ml及び塩化第二スズ1mlを加え、室温にて2時間攪拌する。反応液中の析出物を分取した後、ベンゼンにて洗浄し、2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイルフェニルチオグルコシド5.8gを得る。

【0030】次に、このものをテトラヒドロフラン/水混液(85:15)70mlに溶解し、これに酸化第二水銀7.32g及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテル4.32mlを加え、60°Cにて12時間還流する。反応溶液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80g、ベンゼン/酢酸エチル=90:10→85:15)にて分離・精製し、2,3,4,6-テトラ-O-ベンゾイルグルコース2.543gを得る。次に、このものを無水テトラヒドロフラン70mlに溶解し、これにn-ブチルリチウム5.88ml及びジフェニルfosfolylクロリド1.86mlを加え、窒素気流下-60°Cにて20分間攪拌する。反応溶液に水50mlを加えた後、エーテル50mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80g、ベンゼン/酢酸エチル=92:8)にて分

離・精製し、2, 3, 4, 6-テトラ-0-ベンゾイルジフェニルフォスフォリグルコシド2. 18 gを得る。

【0031】次に、市販のp-クマル酸510 mgをメタノール10 mlに溶解する。別に、p-トルエンスルホニル-N-メチル-N-ニトロソアミドに10%水酸化カリウム水溶液を加えて加熱したときに発生するジアゾメタンを、エーテル中に通過させ、ジアゾメタン/エーテル溶液を得る。このジアゾメタン/エーテル溶液を前述のp-クマル酸のメタノール溶液に、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10:1)にて確認しながら適量を加え、p-クマル酸メチルエステル450 mgを得る。

【0032】p-クマル酸メチルエステル139 mgと先に得られた2, 3, 4, 6-テトラ-0-ベンゾイルジフェニルフォスフォリグルコシド588 mgを無水ジクロロメタン30 mlに溶解した後、これにテトラメチル尿素0.19 ml及びトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル0.93 mlを加え、室温にて1時間攪拌する。反応溶液に水50 mlを加え、エーテル50 mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(75 g, ベンゼン/酢酸エチル=96:4)にて分離・精製し、p-クマル酸メチルエステルの配糖体75 mgを得る。このものに10%水酸化ナトリウム/メタノール溶液5 mlを加え、20分間加熱還流した後、反応溶液を減圧下濃縮乾固する。残留物に1N塩酸30 mlを加えた後、n-ブタノール30 mlにて抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水混液=6:5:1.5)にて分離・精製し、p-β-D-グルコピラノシリオキシケイヒ酸21 mgを得る。

【0033】〔実施例3〕o-ヒドロキシベンズアルデヒド1.2 g及び酢酸ナトリウム0.82 gを無水酢酸10 mlに溶解し、140°Cにて8時間加熱還流する。反応溶液を氷水50 ml中に注ぎ、10%塩酸で酸性とした後、エーテル50 mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムにて洗浄した後、クロロホルム/メタノール混液(95:5)にて溶出し、o-アセチルオキシクマル酸315 mgを得る。o-アセチルオキシクマル酸315 mgを10%水酸化ナトリウム/メタノール溶液5 mlに溶解し、20分間加熱還流する。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、残留物に1N塩酸30 mlを加えた後、n-ブタノール30 mlにて抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール混液=95:5)にて分離・精製し、o-クマル酸268 mgを得る。

【0034】〔実施例4〕m-ヒドロキシベンズアルデ

ヒド1.0 gを無水酢酸1 mlに溶解し、これにトリエチルアミン1 mlを加え、140°Cにて1.5時間加熱還流する。反応終了後、反応溶液を氷水50 ml中に注ぎ、10%塩酸で酸性とした後、エーテル50 mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール混液=90:10)にて分離・精製し、m-ヒドロキシケイヒ酸367 mgを得る。

【0035】〔実施例5〕p-ヒドロキシベンズアルデヒド1.22 g及び酢酸ナトリウム0.82 gを無水酢酸10 mlに溶解し、140°Cにて8時間加熱還流する。反応終了後、反応溶液を氷水50 ml中に注ぎ、10%塩酸で酸性とした後、エーテル50 mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール混液=90:10)にて分離・精製し、p-クマル酸325 mgを得る。

【0036】〔実施例6〕実施例3のo-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに、4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド1.0 gを用いて、他は実施例3と同様に操作し、4-ヒドロキシ-3-メトキシケイヒ酸435 mgを得る。

【0037】〔実施例7〕トランス-p-クマル酸30 mgをアセトン3 mlに溶解し、室温にて2時間紫外線を照射した後、減圧下濃縮乾固する。残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(分離液:クロロホルム/メタノール混液=5:1)にて分離・精製し、シス-4-ヒドロキシケイヒ酸17 mgを得る。

【0038】〔実施例8〕ベンズアルデヒド1.0 gを無水酢酸1 mlに溶解し、これにトリメチルアミン1 mlを加え、140°Cにて1.5時間加熱還流する。反応終了後、反応溶液を氷水50 ml中に注ぎ、10%塩酸で酸性とした後、エーテル50 mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール混液=90:10)にて分離・精製し、ケイヒ酸402 mgを得る。

【0039】〔実施例9〕p-クマル酸30 mgをメタノール3 mlに溶解する。別に、p-トルエンスルホニル-N-メチル-N-ニトロソアミドに10%水酸化カリウム水溶液を加えて加熱した時に発生するジアゾメタンを、エーテル中に通過させ、ジアゾメタン/エーテル溶液を得る。このジアゾメタン/エーテル溶液を前述のp-クマル酸のメタノール溶液に、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10:1)にて確認しながら適量加えた後、減圧下濃縮乾固する。残留物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(分離液:クロロホルム/メタノール混液=10:1)にて分離・精製し、p-クマル酸メチルエステル27 mgを得る。

【0040】〔実施例10〕p-クマル酸164mgを無水エーテル20mlに溶解する。この溶液にジメチルホルムアミド0.1ml及び塩化チオニル0.5mlを加えた後、室温にて2時間搅拌する。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、残留物をn-ブロパノール5mlに溶解した後、室温にて10分間搅拌する。反応溶液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン/酢酸エチル混液=2:3)にて分離・精製し、p-クマル酸-n-プロピルエステル135mgを得る。

【0041】〔実施例11〕p-アニスアルデヒド1.0g及び酢酸ナトリウム0.70gを無水酢酸10mlに溶解し、140°Cにて8時間加熱還流する。反応終了後、反応溶液を氷水50ml中に注ぎ、10%塩酸で酸性とした後、エーテル50mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール混液=98:2)にて分離・精製し、4-アセトキシケイヒ酸166mgを得る。

【0042】〔実施例12〕p-ヒドロキシベンズアルデヒド1.2gをアセトン20mlに溶解した後、炭酸カリウム2.5g及び臭化エチル2.2gを加え、1.5時間加熱還流する。反応溶液を冷後ろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固する。残留物をエーテルより再結晶し、4-エトキシベンズアルデヒド0.82gを得る。このものに酢酸ナトリウム0.54gを加え、無水酢酸10mlに溶解した後、140°Cにて8時間加熱還流する。反応終了後、反応液を氷水50ml中に注ぎ、10%塩酸で酸性とした後、エーテル50mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール混液=90:10)にて分離・精製し、4-エトキシケイヒ酸436mgを得る。

【0043】〔実施例13〕p-ヒドロキシベンズアルデヒド1.2gをジメチルスルフォキシド15mlに溶解した後、0°Cにて水素化ナトリウム265mgを加え、この温度条件下にて30分間搅拌する。この反応溶液に、室温にてヨウ化n-アミル2.2gを加え、5時間搅拌する・反応溶液を水50ml中に注いだ後、エーテル50mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて分離・精製し、4-アミロキシベンズアルデヒド500mgを得る。このものに酢酸ナトリウム350mgを加え、無水酢酸10mlに溶解した後、140°Cにて8時間加熱還流する。反応終了後、反応溶液を氷水50ml中に注ぎ、10%塩酸で酸性とした後、エーテル50mlにて2回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール混液=90:10)にて分離・精製し、4-アミロキシケイヒ酸

203mgを得る。

【0044】〔実施例14〕p-クマル酸330mgをピリジン2mlに溶解した後、無水酢酸0.5mlを加え、室温にて30分間搅拌する。反応溶液を氷水50ml中に注いだ後、エーテル50mlにて2回抽出し、抽出液を減圧下濃縮乾固する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール混液=98:2)にて分離・精製し、4-アセトキシケイヒ酸166mgを得る。

10 〔0045〕〔実施例15〕p-クマル酸102mgをメタノール5mlに溶解する。別に、p-トルエンスルホニル-N-メチル-N-ニトロソアミドに10%水酸化カリウム水溶液を加えて加熱したときに発生するジアゾメタンを、エーテル中に通過させ、ジアゾメタン/エーテル溶液を得る。このジアゾメタン/エーテル溶液を前述のp-クマル酸のメタノール溶液に過剰量加えた後、室温にて1時間搅拌する。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール混液=98:2)にて分離・精製し、4-メトキシケイヒ酸436mgを得る。

20 〔0046〕〔実施例16〕p-クマル酸164mgを無水エーテル20mlに溶解した後、ジメチルホルムアミド0.1ml及び塩化チオニル0.5mlを加え、室温にて2時間搅拌する。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、残留物をクロロホルム5mlに溶解した後、アンモニア水1mlを加え、室温にて1.5時間搅拌する。この反応溶液を減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン/酢酸エチル混液=2:3)にて分離・精製し、p-ヒドロキシシナムアミド16mgを得る。

30 〔0047〕〔実施例17〕p-クマル酸164mgを無水エーテル20mlに溶解した後、ジメチルホルムアミド0.1ml及び塩化チオニル0.5mlを加え、室温にて2時間搅拌する。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、残留物をクロロホルム5mlに溶解する。この溶液にトリエチルアミン150mg及び1%メチルアミン/クロロホルム溶液10mlを滴加した後、室温にて2時間搅拌する。反応溶液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン/酢酸エチル混液=2:3)にて分離・精製し、N-メチル-p-ヒドロキシシナムアミド24mgを得る。

40 〔0048〕〔実施例18〕実施例17の1%メチルアミン/クロロホルム溶液の代わりに、1%エチルアミン/クロロホルム溶液10mlを用いて、他は実施例17と同様に操作し、N-エチル-p-ヒドロキシシナムアミド11mgを得る。

50 〔0049〕〔実施例19〕実施例17の1%メチルアミン/クロロホルム溶液の代わりに、1%ジメチルアミ

ン／クロロホルム溶液 10 m l を用いて、他は実施例 17 と同様に操作し、N-ジメチル-p-ヒドロキシシンナムアミド 13 mg を得る。

【0050】〔実施例 20〕p-クマル酸 60 mg を無水テトラヒドロフラン 2.5 m l に溶解した後、無水ジクロロエタン 2.5 m l を加え、この溶液に 0.4% ジシクロヘキシルカルボジイミド／ジクロロメタン溶液 2 m l を滴加し、室温にて 15 分間攪拌する。次に、反応溶液に 1% ジメチルアミン／クロロホルム溶液 10 m l を滴加した後、室温にて 2 時間攪拌する。反応溶液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール = 98 : 2）にて分離・精製し、N-シクロヘキシル-p-ヒドロキシシンナムアミド 24 mg を得る。

【0051】〔実施例 21〕実施例 17 の 1% メチルアミン／クロロホルム溶液の代わりに、1% シクロヘキシルアミン／クロロホルム溶液 10 m l を用いて、他は実施例 17 と同様に操作し、N-シクロヘキシル-p-ヒドロキシシンナムアミド 18 mg を得る。

【0052】〔実施例 22〕o-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.2 g 及び酢酸ナトリウム 0.82 g を無水酢酸 10 m l に溶解し、140°C にて 8 時間加熱還流する。反応溶液を氷水 50 m l 中に注ぎ、10% 塩酸にて酸性とした後、エーテル 50 m l にて 2 回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて分離・精製し、クマリン 250 mg を得る。

【0053】〔実施例 23〕p-クマル酸 164 mg をピリジン 2 m l に溶解し、この溶液に塩化ベンゾイル 100 mg を滴加した後、室温にて 1 時間攪拌する。反応溶液を氷水 50 m l 中に注ぎ、エーテル 50 m l にて 2 回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール混液 = 99 : 1 → 98 : 2）にて分離・精製し、p-ベンゾイルオキシケイヒ酸 19 mg を得る。

【0054】〔実施例 24〕ベンズアルデヒド 1.06 g 及びアセトン 1.0 m l を 10% 水酸化ナトリウム／

メタノール溶液 15 m l に加えて混和した後、室温にて 1 時間攪拌する。反応溶液中の析出物を分取し、このものをベンゼンから再結晶し、ベンジリデンアセトン 1.03 g を得る。

【0055】〔実施例 25〕ベンズアルデヒド 1.06 g 及びアセトフェノン 1.32 g を 10% 水酸化ナトリウム／メタノール溶液 15 m l に加えて混和した後、室温にて 1 時間攪拌する。反応溶液中の析出物を分取し、このものをベンゼンから再結晶し、フェニルスチリルケトン 1.75 g を得る。

【0056】〔実施例 26〕ベンズアルデヒド 1.06 g 及びアセトアルデヒド 0.46 g を 10% 水酸化ナトリウム／メタノール溶液 15 m l に加えて混和した後、室温にて 1 時間攪拌する。反応溶液中のメタノールを留去した後、このものに水 50 m l を加え、エーテル 50 m l にて 2 回抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて分離・精製し、ケイヒアルデヒド 0.75 g を得る。

【0057】〔実施例 27〕3-ヒドロキシケイヒ酸 30 mg をピリジン 1 m l に溶解し、この溶液に無水酢酸 0.3 m l を加えた後、室温にて 2 時間攪拌する。反応溶液を氷水 50 m l 中に注ぎ、エーテル 50 m l にて 2 回抽出し、抽出液を減圧下濃縮乾固する。残留物をメタノールから再結晶し、3-アセトキシケイヒ酸 18 mg を得る。

【0058】〔実施例 28〕3-ヒドロキシケイヒ酸 64 mg をピリジン 1 m l に溶解し、この溶液に無水安息香酸 300 mg を加えた後、室温にて 12 時間攪拌する。反応溶液を氷水 50 m l 中に注ぎ、エーテル 50 m l にて 2 回抽出し、抽出液を減圧下濃縮乾固する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール混液 = 98 : 2 → 96 : 4）にて分離・精製し、3-ベンゾイルオキシケイヒ酸 15 mg を得る。

【0059】

【表 1】

表1 化合物No. 及び化合物名の対照表

化合物No.	化 合 物 名
(1)	p-β-D-グルコピラノシリオキシケイヒ酸
(2)	α-クマル酸
(3)	β-ヒドロキシケイヒ酸
(4)	p-クマル酸
(5)	4-ヒドロキシ-3-メトキシケイヒ酸
(6)	シス-4-ヒドロキシケイヒ酸
(7)	ケイヒ酸
(8)	p-クマル酸メチルエステル
(9)	p-クマル酸-β-プロピルエステル
(10)	4-メトキシケイヒ酸
(11)	4-エトキシケイヒ酸
(12)	4-アミロキシケイヒ酸
(13)	4-アセトキシケイヒ酸
(14)	4-メトキシケイヒ酸メチルエステル
(15)	2,6-ジフルオロケイヒ酸
(16)	p-ヒドロキシシンナムアミド
(17)	N-メチル-p-ヒドロキシシンナムアミド
(18)	N-エチル-p-ヒドロキシシンナムアミド
(19)	N-ジメチル-p-ヒドロキシシンナムアミド
(20)	N-シクロヘキシル-p-ヒドロキシシンナムアミド
(21)	クマリン
(22)	p-ベンゾイルオキシケイヒ酸
(23)	ベンジリデンアセトン
(24)	フェニルスチリルケトン
(25)	ケイヒアルデヒド

【0060】

【表2】

表1(続き) 化合物No. 及び化合物名の対照表

化合物No.	化 合 物 名
(26)	3-アセトキシケイヒ酸
(27)	3-ベンゾイルオキシケイヒ酸

【0061】

【表3】

【分析データ】

1) 紫外線吸収スペクトル分析 (IR)

化合物No.	IR (KBr, cm ⁻¹)
(1)	3550, 1695, 1640, 1635, 1610, 1590, 1140
(2)	3420, 1695, 1640, 1620, 1600, 1580
(3)	3420, 1695, 1640, 1610, 1600, 1580
(4)	3420, 1695, 1640, 1635, 1610, 1590
(5)	3420, 1695, 1640, 1620, 1605, 1585, 1140
(6)	3420, 1685, 1640, 1635, 1605
(7)	3400, 1695, 1640, 1615, 1605, 1585
(8)	3420, 1690, 1640, 1635, 1610, 1590, 1210, 1050
(9)	3420, 1690, 1640, 1635, 1610, 1590, 1210, 1045
(10)	3400, 1695, 1640, 1635, 1610, 1590, 1140
(11)	3400, 1685, 1640, 1635, 1610, 1590, 1135
(12)	3400, 1695, 1640, 1635, 1610, 1590, 1140
(13)	3400, 1735, 1695, 1640, 1635, 1610, 1590, 1240
(14)	1695, 1640, 1635, 1610, 1590, 1210, 1140
(15)	3400, 1695, 1640, 1595, 1585, 1570, 1205
(16)	3385, 3180, 1690, 1640, 1635, 1610, 1590, 1400
(17)	3450, 1685, 1640, 1635, 1610, 1590, 1530, 1250
(18)	3450, 1680, 1640, 1635, 1610, 1590, 1530, 1250

【0062】

【表4】

1) 紫外線吸収スペクトル分析 (IR) (総合)

化合物No.	IR (KBr, cm ⁻¹)
(19)	3420, 1650, 1640, 1635, 1610, 1590
(20)	3450, 1680, 1640, 1635, 1610, 1590, 1530, 1250
(21)	1735, 1725, 1635, 1620, 1600, 1580, 1180
(22)	3400, 1735, 1695, 1640, 1635, 1610, 1590
(23)	1675, 1635, 1615, 1605, 1585
(24)	1665, 1635, 1615, 1600, 1580
(25)	1680, 1640, 1635, 1610, 1590
(26)	3400, 1740, 1690, 1640, 1635, 1610, 1590, 1240
(27)	3400, 1735, 1690, 1640, 1635, 1615, 1585, 1210

【0063】

【表5】

2) 紫外線吸収スペクトル分析(UV)

化合物No.	$\lambda_{\text{吸収}} \text{nm} (\log \epsilon)$
(1)	307 (4.29), 297 (4.26), 290 (4.25), 225 (4.05)
(2)	324 (3.95), 272 (4.19), 225 (4.07), 213 (4.16)
(3)	318 (3.71), 275 (4.26), 232 (4.11), 212 (4.21)
(4)	310 (4.31), 300 (4.28), 290 (4.25), 225 (4.04)
(5)	322 (4.27), 295 (4.13), 233 (4.07), 215 (4.12)
(6)	305 (3.97), 288 (3.98), 223 (3.91)
(7)	271 (4.32), 220 (4.12), 214 (4.19)
(8)	311 (4.34), 300 (4.29), 290 (4.24), 226 (4.05)
(9)	311 (4.33), 300 (4.29), 290 (4.24), 226 (4.04)
(10)	307 (4.28), 297 (4.26), 290 (4.25), 225 (4.05)
(11)	306 (4.30), 297 (4.28), 290 (4.27), 225 (4.06)

【0064】

【表6】

2) 紫外線吸収スペクトル分析(UV)(総合)

化合物No.	$\lambda_{\text{吸収}} \text{nm} (\log \epsilon)$
(12)	306 (4.31), 297 (4.28), 290 (4.27), 225 (4.05)
(13)	275 (4.06), 220 (3.87), 214 (3.94)
(14)	307 (4.36), 297 (4.33), 290 (4.31), 225 (4.08)
(15)	263 (4.38), 215 (3.82), 208 (4.06)
(16)	320 (4.33), 300 (4.24), 235 (3.76), 225 (3.98)
(17)	319 (4.34), 300 (4.23), 235 (3.75), 223 (3.96)
(18)	318 (4.32), 300 (4.22), 235 (3.75), 223 (3.96)
(19)	328 (4.30), 225 (4.00)
(20)	325 (4.06), 225 (4.11)
(21)	310 (3.73), 280 (3.98), 272 (4.03), 215 (4.12)
(22)	300 (3.56), 280 (3.61), 278 (3.74), 233 (4.02)
(23)	284 (4.33), 223 (4.03), 218 (4.06)
(24)	306 (4.34), 224 (4.01)
(25)	283 (4.36), 223 (4.05), 217 (4.08)
(26)	289 (4.30), 220 (4.22), 214 (4.25)
(27)	275 (3.63), 233 (4.02)

【0065】

【表7】

3) ^1H -核磁気共鳴スペクトル分析

化合物No.

 δ , ppm (CDC13)

(1)	7.83 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 7.53 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.9 Hz) (ベンゼン環のH) 6.56 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 5.67 (1H, d, J=6.9 Hz) (グルコースの1位のH) 4.59 - 4.10 (7H, m) (グルコースの2~6位のH)
(2)	7.99 (1H, d, J=15.3 Hz) (二重結合のH) 7.60 (2H, m), 7.27 (1H, m) (ベンゼン環のH) 7.18 (1H, d, J=15.3 Hz) (二重結合のH) 7.14 (1H, dd, J=8.9, 2.1 Hz) (ベンゼン環のH)
(3)	7.88 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 7.59 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz) (ベンゼン環のH) 6.85 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH)
(4)	8.07 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 7.61 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH) 6.79 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH)
(5)	7.98 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 7.17 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH) 6.60 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 3.73 (3H, s) (メチル基のH)

【0066】

【表8】

3) ^1H -核磁気共鳴スペクトル分析(続き)

化合物No.	δ , ppm (CDCl ₃)
(6)	8.00 (2H, d, J=8.4 Hz) (ベンゼン環のH) 7.26 (1H, d, J=11.3 Hz) (二重結合のH) 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz) (ベンゼン環のH) 6.34 (1H, d, J=11.3 Hz) (二重結合のH)
(7)	7.87 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 7.70 - 7.75 (4H, m), 7.46 (1H, m) (ベンゼン環のH) 6.87 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH)
(8)	7.88 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 7.58 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH) 6.59 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 3.88 (3H, s) (メチル基のH)
(9)	7.87 (1H, d, J=15.3 Hz) (二重結合のH) 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz) (ベンゼン環のH) 6.57 (1H, d, J=15.3 Hz) (二重結合のH) 4.25 (2H, t, J=7.8 Hz), 1.76 (2H, m), 1.07 (3H, t, J=7.8 Hz) (n-プロピル基のH)
(10)	8.06 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 7.64 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH) 6.81 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 3.70 (3H, s) (メチル基のH)

【0067】

【表9】

3) ¹H-核磁気共鳴スペクトル分析(続き)

化合物No.	δ , ppm (CDC13)
(11)	8.06 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 7.63 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH) 6.82 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 3.98 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz) (エチル基のH)
(12)	8.06 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 7.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4 Hz) (ベンゼン環のH) 6.81 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 4.23 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.5 - 1.8 (6H, m), 1.05 (3H, t) (n-アミル基のH)
(13)	8.08 (1H, d, J=15.3 Hz) (二重結合のH) 7.76 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH) 6.75 (1H, d, J=15.3 Hz) (二重結合のH) 2.01 (3H, s) (アセチル基のH)
(14)	7.88 (1H, d, J=15.8 Hz) (二重結合のH) 7.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.4 Hz) (ベンゼン環のH) 6.55 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 3.87 (3H, s), 3.69 (3H, s) (メチル基のH)

3) ¹H-核磁気共鳴スペクトル分析(緒き)

化合物No.

 δ , ppm (CDC13)

(15)	8.23 (1H, d, J=15.3 Hz) (二重結合のH) 7.45 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH) 7.15 (1H, d, J=15.3 Hz) (二重結合のH)
(16)	8.08 (1H, d, J=15.0 Hz) (二重結合のH) 7.67 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH) 6.71 (1H, d, J=15.0 Hz) (二重結合のH)
(17)	8.08 (1H, d, J=15.0 Hz) (二重結合のH) 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz) (ベンゼン環のH) 6.73 (1H, d, J=15.0 Hz) (二重結合のH) 3.00 (3H, s) (メチル基のH)
(18)	8.08 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 7.69 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz) (ベンゼン環のH) 6.74 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 3.21 (2H, q, J=6.8 Hz), 1.12 (3H, t, J=6.8 Hz) (エチル基のH)
(19)	8.10 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 7.69 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH) 6.75 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 3.00 (6H, s) (メチル基のH)

【0069】

【表11】

3) ^1H -核磁気共鳴スペクトル分析(続き)

化合物N _o .	δ , ppm (C D C 1 _s)
(20)	8.01 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4 Hz) (ベンゼン環のH) 7.10 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 4.54 (1H, tt, J=12.0, 3.6 Hz), 2.35 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.5 - 1.0 (4H, m) (シクロヘキシル基のH)
(21)	7.80 (1H, d, J=9.8 Hz) (4位のH) 7.63 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz) (5位のH) 7.45 (1H, m) (7位のH) 7.10 - 7.25 (2H, m) (6, 8位のH) 6.45 (1H, d, J=9.8 Hz) (3位のH)
(22)	8.16 (2H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.53 (1H, tt, J=8.4, 2.1 Hz), 7.43 (2H, t, J=8.4 Hz) (ベンゾイル基のH) 8.06 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.84 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 7.61 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.7 Hz) (ベンゼン環のH)
(23)	7.78 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 7.60 - 7.65 (4H, m), 7.41 (1H, m) (ベンゼン環のH) 6.92 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 2.43 (3H, s) (メチル基のH)

[0070]

[表1-2]

3) ^1H -核磁気共鳴スペクトル分析(緒き)

化合物No.

 δ , ppm (CDC13)

(24)	7.73 (2H, dt, J=8.7, 2.0 Hz) (フェニル基のH) 7.60 - 7.65 (4H, m) (シンナモイル基のベンゼン環のH) 7.57 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.87 (1H, d, J=15.6 Hz) (二重結合のH) 7.35 - 7.50 (4H, m) (シンナモイル基のベンゼン環のHとフェニル基のH)
(25)	9.53 (1H, d, J=5.1 Hz) (アルデヒドのH) 7.65 - 7.70 (4H, m), 7.43 (1H, tt, J=8.4, 2.0 Hz) (ベンゼン環のH) 7.61 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.81 (1H, dd, J=15.6, 5.1 Hz) (二重結合のH)
(26)	7.84 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.85 (1H, d, J=15.9 Hz) (二重結合のH) 7.73 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.62 (1H, dt, J=8.7, 1.8 Hz), 7.50 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.21 (1H, dt, J=8.7, 1.8 Hz) (ベンゼン環のH) 2.00 (3H, s) (アセチル基のメチルのH)
(27)	8.16 (2H, dd, J=8.7, 2.0 Hz), 7.45 - 7.55 (3H, m) (ベンゾイル基のH) 7.96 (1H, d, J=15.7 Hz), 6.88 (1H, d, J=15.7 Hz) (二重結合のH) 7.79 (1H, t, J=8.9 Hz), 7.65 - 7.70 (2H, m), 7.37 (1H, dt, J=8.9, 2.1 Hz) (ベンゼン環のH)

4) ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル分析

化合物No.	δ , ppm (CDCl ₃)
(1)	169.90, 160.25, 144.61, 130.19, 130.19, 128.59, 117.20, 117.20, 116.44 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 3, 5, 8位のC) 101.74, 79.05, 78.47, 74.85, 71.21, 62.33 (グルコースの 1, 3, 5, 2, 4, 6位のC)
(2)	169.58, 156.13, 147.52, 131.84, 130.67, 122.31, 121.24, 116.92, 113.70 (9, 2, 7, 4, 6, 5, 1, 3, 8位のC)
(3)	170.08, 156.49, 144.68, 135.32, 131.64, 121.90, 117.67, 117.30, 116.51 (9, 3, 7, 1, 5, 6, 4, 8, 2位のC)
(4)	168.87, 161.26, 144.74, 130.62, 130.62, 126.58, 117.07, 116.91, 116.91 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC)
(5)	169.91, 147.13, 146.58, 144.71, 127.46, 122.52, 117.70, 117.03, 115.89 (9, 3, 4, 7, 1, 6, 5, 8, 2位のC) 54.01 (メチル基のC)
(6)	170.99, 160.78, 146.63, 130.28, 130.28, 125.61, 116.79, 116.79, 116.36 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 3, 5, 8位のC)
(7)	169.18, 144.24, 133.91, 130.44, 129.58, 129.58, 129.24, 129.24, 117.57 (9, 7, 1, 4, 5, 6, 2, 3, 8位のC)
(8)	167.52, 161.24, 144.61, 130.60, 130.60, 126.33, 116.90, 116.90, 116.44 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 3, 5, 8位のC) 51.46 (メチル基のC)
(9)	167.01, 161.23, 144.01, 130.50, 130.50, 126.51, 116.86, 116.86, 116.86 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 3, 5, 8位のC) 61.29, 22.40, 10.20 (n-ブロビル基のC)

4) ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル分析(続き)

化合物No.	δ , ppm (CDCl ₃)
(10)	169.83, 162.56, 144.83, 130.12, 130.12, 125.78, 116.83, 114.72, 114.72 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC) <u>54.03 (メチル基のC)</u>
(11)	169.79, 164.95, 144.88, 130.20, 130.20, 125.29, 116.64, 113.08, 113.08 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC) <u>62.10, 15.94 (エチル基のC)</u>
(12)	169.78, 165.00, 144.89, 130.20, 130.20, 125.23, 116.62, 112.88, 112.88 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC) <u>71.20, 39.34, 28.79, 22.81, 14.00 (n-アミル基のC)</u>
(13)	170.73, 20.01 (アセチル基のC) 169.80, 157.43, 144.92, 131.63, 130.48, 130.48, 123.17, 123.17, 117.00 (9, 4, 7, 1, 2, 6, 3, 5, 8位のC)
(14)	167.50, 162.53, 144.64, 130.10, 130.10, 125.99, 116.47, 114.72, 114.72 (8, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC) <u>54.02, 51.43 (メチル基のC)</u>
(15)	168.68, 164.75, 163.93, 147.52, 132.24, 113.71, 111.28, 110.48 (9, 2, 6, 7, 4, 8, 3, 5位のC) <u>105.71, 104.91 (1位のC)</u>
(16)	166.87, 162.15, 142.46, 128.82, 128.32, 125.27, 118.33, 117.01, 117.01 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC)
(17)	166.38, 162.10, 141.18, 129.40, 129.40, 125.82, 118.89, 117.03, 117.03 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC) <u>35.69 (メチル基のC)</u>

4) ^{13}C - 核磁気共鳴スペクトル分析 (續き)化合物No. δ , ppm (CDC13)

(18) 166.13, 162.08, 140.80, 129.13, 129.13, 126.08, 119.04,

117.06, 117.06 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC)

36.07, 15.12 (エチル基のC)

(19) 169.99, 162.07, 140.28, 129.01, 129.01, 126.20, 120.08,

117.08, 117.08 (9, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC)

36.20, 31.13 (メチル基のC)

(20) 168.81, 161.68, 144.67, 130.88, 130.88, 126.37, 118.43,

116.85, 116.85, (8, 4, 7, 2, 6, 1, 8, 3, 5位のC)

59.05, 31.00, 31.00, 26.63, 26.63, 25.73 (シクロヘキシル基のC)

(21) 160.42, 153.79, 143.44, 131.73, 127.88, 124.31, 118.73,

116.53, 116.37 (9, 2, 7, 4, 6, 5, 1, 8, 3位のC)

(22) 169.84 (9位のC)

166.76 (ベンゾイル基のカルボニルのC)

157.74, 144.84, 132.61, 130.60, 130.60, 125.17, 125.17 (4, 7, 1, 2, 6, 3, 5位のC)

132.94, 130.58, 129.71, 129.71, 128.46, 128.46 (ベンゾイル基のC)

117.00 (8位のC)

(23) 195.84, 141.34, 135.03, 130.29, 129.40, 129.40, 129.07,

129.07, 128.37 (9, 7, 1, 4, 2, 3, 5, 6, 8位のC)

24.88 (メチル基のC)

【0074】

【表16】

4) ^{13}C - 核磁気共鳴スペクトル分析 (続き)

化合物No. 8, ppm (CDC13)

(24)	187.72, 140.18, 135.32, 130.09, 130.01, 129.42, 129.42, 128.97, 128.97 (9, 7, 1, 4, 8, 2, 3, 5, 6位のC) 137.80, 132.58, 128.72, 128.72, 128.68, 128.68 (フェニル基のC)
(25)	193.23, 148.47, 133.89, 129.56, 129.56, 129.40, 129.20, 129.20, 125.38 (8, 7, 1, 2, 6, 4, 3, 5, 8位のC)
(26)	170.38, 20.00 (アセチル基のC) 169.15, 152.23, 143.94, 135.12, 130.48, 127.31, 124.03, 123.25, 117.84 (9, 3, 7, 1, 5, 6, 4, 2, 8位のC)
(27)	169.17 (9位のC) 166.58 (ベンゾイル基のカルボニルのC) 150.36, 144.01, 134.53, 129.77, 128.94, 127.23, 126.37, 117.72 (3, 7, 1, 5, 6, 4, 2, 8位のC) 132.87, 130.62, 129.67, 129.67, 128.72, 128.72 (ベンゾイル基のC)

【0075】

【表17】

5) 質量スペクトル分析

化合物No.	m/z
(1) *	327(M ⁺ +1), 349(M ⁺ +Na)
(2)	164(M ⁺), 147(M ⁺ -OH)
(3)	164(M ⁺), 147(M ⁺ -OH)
(4)	164(M ⁺), 147(M ⁺ -OH)
(5)	194(M ⁺), 177(M ⁺ -OH), 162
(6)	164(M ⁺), 147(M ⁺ -OH)

【0076】

【表18】

5) 質量スペクトル分析 (続き)

化合物No.	m/z
(7)	148(M ⁺), 131(M ⁺ -OH)
(8)	178(M ⁺), 147(M ⁺ -OMe)
(9)	206(M ⁺), 147(M ⁺ -OCH ₂ CH ₂ CH ₃)
(10)	178(M ⁺), 161, 146
(11)	192(M ⁺), 175, 146
(12)	234(M ⁺), 217, 146
(13)	206(M ⁺), 189, 163(M ⁺ -Ac)
(14)	192(M ⁺), 161, 146
(15)	186(M ⁺), 169(M ⁺ -OH)
(16)	163(M ⁺), 147(M ⁺ -NH ₂)
(17)	177(M ⁺), 147(M ⁺ -NHMe)
(18)	191(M ⁺), 147(M ⁺ -NHBt)
(19)	191(M ⁺), 147(M ⁺ -NH ₂ z)
(20)	245(M ⁺), 147(M ⁺ -C ₆ H ₁₁ N)
(21)	146(M ⁺)
(22)	268(M ⁺), 251(M ⁺ -OH), 146, 105(C ₇ H ₆ O)
(23)	146(M ⁺)
(24)	208(M ⁺)
(25)	132(M ⁺)
(26)	206(M ⁺), 189, 163(M ⁺ -Ac)
(27)	268(M ⁺), 251(M ⁺ -OH), 146, 105(C ₇ H ₆ O)

*: FAB-MSによる。値は EI-MS による。

【0077】 [実験例1] (血流増大作用)

この実験においては、s t d : d d Y系雄性マウス (2.0~2.5 g) を1群5匹として使用した。動物は室温24~25°C、自由な摂食、摂水及び12時間周期の明暗条件下で飼育した。各試料はそれぞれ1mgをジメチルスルホキシド1mlに溶解し、試料溶液として調製した。マウスは、試験実施の前日、背部を脱毛クリームにて除毛したものを用いた。マウスをウレタンにて麻酔した後、除毛した背部にレーザードップラー血流計 (ALF 21, アドバンス社製) のプローブを貼付し、試料溶液投与前の血流量を測定した。次に、試料溶液0.05mlをマウスの尾静脈内に投与し、その10分後から2

5分間の血流量 (ml/分/100g) を測定した。結果は、試料溶液投与前の血流量に対して、試料溶液投与後10分から25分間に増大した累積血流量にて示した。陰性対照群ではジメチルスルホキシド液のみを投与した。群間比較による薬物投与群の有意差検定は、ステューデントのt-検定により行った。結果を表2に示す。表2に見られるように、本発明に係るシンナモイル型化合物は、陰性対照に対してP<0.01の有意な血流促進作用を示すことが認められた。

【0078】

【表19】

表2

化合物	用量	平均値
N o.	(mg/マウス)	標準誤差(ml)
陰性对照群	0	1.3 ± 1.0
(1)	0.05	12.9 ± 6.5(*)
(2)	0.05	9.9 ± 4.3(*)
(3)	0.05	10.8 ± 7.7(*)
(4)	0.05	15.5 ± 8.4(*)
(5)	0.05	9.2 ± 3.8(*)
(6)	0.05	12.6 ± 6.0(*)
(7)	0.05	12.0 ± 8.2(*)
(8)	0.05	11.3 ± 2.8(*)
(9)	0.05	8.5 ± 3.1(*)
(10)	0.05	9.3 ± 2.8(*)

表2 (続き)

化合物	用量	平均値
N o.	(mg/マウス)	標準誤差(ml)
(11)	0.05	17.3 ± 9.1(*)
(12)	0.05	12.5 ± 5.3(*)
(13)	0.05	16.2 ± 4.9(*)
(14)	0.05	20.5 ± 9.7(*)
(15)	0.05	12.5 ± 8.4(*)
(16)	0.05	24.3 ± 6.9(*)
(17)	0.05	15.7 ± 6.8(*)
(18)	0.05	9.4 ± 4.0(*)
(19)	0.05	8.9 ± 3.4(*)
(20)	0.05	15.9 ± 5.1(*)
(21)	0.05	13.1 ± 9.8(*)

【0079】

表2 (続き)

化合物	用量	平均値
N o.	(mg/マウス)	標準誤差(ml)
(22)	0.05	15.5 ± 8.6(*)
(23)	0.05	11.9 ± 3.9(*)
(24)	0.05	8.1 ± 2.6(*)

【0080】〔実験例2〕(血流増大作用)

実施例1で得られる化合物(1)を用いて、処方例1に基づく軟膏を製造し、成人男子を被検者として血流を測定した。試験条件を以下に示す。被検者を仰臥位に寝かせ、手の甲にレザードップラー血流計(A LF 21, アドバンス社製)のプローブを貼付し、軟膏塗布前の血流量を約30分間測定した。次に、貼付したプローブの周囲に、前記に示した軟膏を塗布し、約1時間血流量を

表3

	軟膏塗布前	軟膏塗布後
最小血流量(ml/分/100g)	3.4	4.7
最大血流量(ml/分/100g)	3.9	5.8

【0082】〔実験例3〕(急性毒性)

この実験においては、s t d : d d Y系雄性マウス(20~25g)を使用した。被検化合物は表1で示したもの用いた。被検化合物は、0.9%生理食塩水を用いて、さらにアラビアゴムを3%の濃度で添加し、100mg/10mlの濃度になるよう懸濁し、試料溶液として調製した。この懸濁液を100ml/kgの割合で皮下投与し、投与後72時間の致死数を求めた。その結果、いずれの化合物においても死亡例は見られず、低毒性であることが認められた。

30 * P < 0.05
測定した。結果は、軟膏塗布前30分間及び塗布後15分から1時間までのそれぞれの最小血流量及び最大血流量で示した。結果を表3に示す。表3に見られるように、本発明に係るシンナモイル型化合物を含む軟膏の塗布により、血流の増大が認められた。

【0081】

【表21】

【0083】〔実験例4〕(安全性)

試験方法は24時間人体前腕クローズドパッチテストを用いた。被試験者は成人男子3名、成人女子1名である。判定基準は下記の基準に従った。試料は、実施例1で得られた化合物(1)を用い、処方例1に従って調製したものを用いた。

++ : 強紅斑

± : 微かな紅斑

+ : 紅斑

- : 陰性

結果を表4に示す。表4に見られるように、本発明に係る化合物からなる軟膏では、皮膚刺激性、アレルギー性

は全く認められず、皮膚に対する安全性は極めて高いものであった。又、被検者において、試験中、副作用は特に認められなかった。

表4

判 定	人 数
++	0
+	0

【0085】以下に本発明に係る血行促進のために使用

【处方例1】軟膏

白色ワセリン	25 g
プロピレングリコール	12 g
ステアリルアルコール	22 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5 g
化合物(1)	0.1 g
精製水	適量
全 量	100 g

【0086】

する医薬の処方例を示す。

【0084】

【表22】

表4(続)

判 定	人 数
±	0
-	4

【处方例2】錠

(10錠中)

カルボキシメチルセルロース	0.8 g
ステアリン酸カルシウム	0.02 g
メタケイ酸アルミニウムマグネシウム	0.03 g
化合物(14)	0.1 g
乳糖	適量
全 量	2.0 g

【0087】

【处方例3】クリーム

ミクロウ	10 g
流動パラフィン	50 g
ホウ砂	1 g
化合物(16)	0.1 g
精製水	適量
全 量	100 g

【0088】

【处方例4】坐剤

グリセリン	91 g
ステアリン酸ナトリウム	9 g
化合物(22)	0.1 g
精製水	5 g
全 量	106 g

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶
A 6 1 K 31/70
// C 0 7 H 15/20

識別記号 庁内整理番号 F I

技術表示箇所